

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 4 月 8 日 (08.04.2004)

PCT

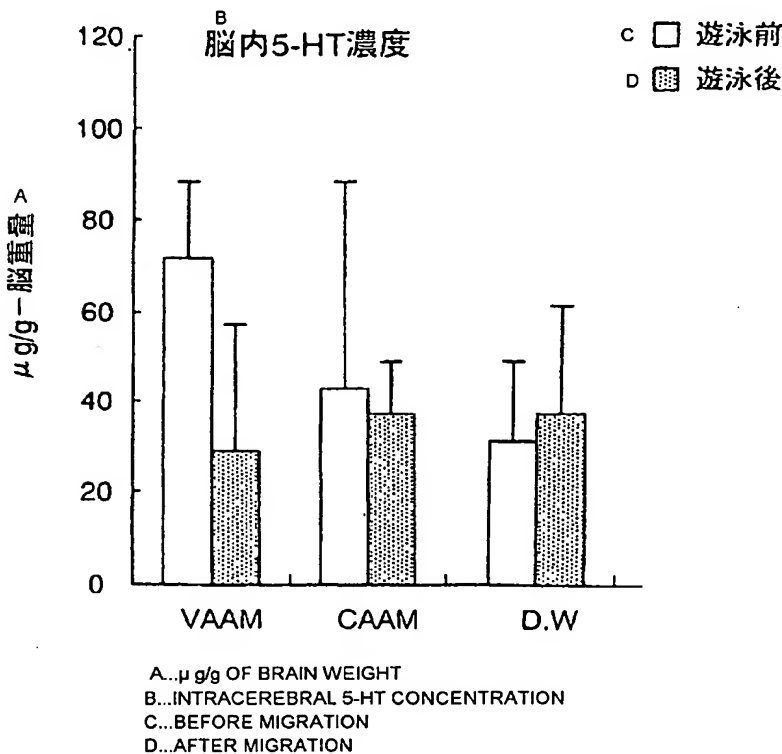
(10) 国際公開番号  
WO 2004/028528 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/198, 31/401, 31/405, 31/4172, A61P 25/28, 43/00 (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 理化学研究所 (RIKEN) [JP/JP]; 〒351-0198 埼玉県 和光市 広沢 2 番 1 号 Saitama (JP). 明治乳業株式会社 (MEIJI DAIRIES CORPORATION) [JP/JP]; 〒136-0075 東京都 江東区 新砂一丁目 2 番 1 0 号 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/012532
- (22) 国際出願日: 2003 年 9 月 30 日 (30.09.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (71) 出願人 および (72) 発明者: 阿部 岳 (ABE, Takeshi) [JP/JP]; 〒335-0003 埼玉県 蕨市 南町一丁目 1 6 番 1 5 号 Saitama (JP).
- (26) 国際公開の言語: 日本語 (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 土田 博 (TSUCHITA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒202-0015 東京都 西東京市 保谷町一丁目 6 番 6 号 Tokyo (JP).
- (30) 優先権データ: 特願2002-286487 2002 年 9 月 30 日 (30.09.2002) JP

[続葉有]

(54) Title: AMINO ACID COMPOSITIONS FOR IMPROVING CENTRAL FUNCTIONS

(54) 発明の名称: 中枢機能改善用アミノ酸組成物



(57) Abstract: An amino acid composition or an amino acid solution for improving central functions which contains threonine, proline, glycine, valine, isoleucine, leucine, tyrosine, phenylalanine, lysine, aspartic acid, serine, glutamic acid, alanine, methionine, tryptophan, histidine and arginine; and an amino acid composition or an amino acid solution derived from the above composition by removing tryptophan. These amino acid compositions have effects of improving central functions such as healing fatigue, originate from natural materials and have substantially no side effect.

(57) 要約: スレオニン、プロリン、グリシン、バリン、イソロイシン、ロイシン、チロシン、フェニルアラニン、リジン、アスパラギン酸、セリン、グルタミン酸、アラニン、メチオニン、トリプトファン、ヒスチジン及びアルギニンを含んで成る中枢機能改善用アミノ酸組成物又はアミノ酸

溶液、及びこの組成からトリプトファンを除去したアミノ酸組成物又はアミノ酸溶液。これらのアミノ酸組成物は、中枢性疲労回復

[続葉有]

WO 2004/028528 A1

(74) 代理人: 森 浩之, 外(MORI, Hiroyuki et al.); 〒101-0042 東京都千代田区神田東松下町3 7 林道ビル5階 扶桑特許事務所内 Tokyo (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,

AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 中枢機能改善用アミノ酸組成物

## 5 技術分野

本発明は、中枢機能改善に対して顕著な作用を有するアミノ酸組成物及びアミノ酸組成物溶液に関し、より詳細にはスズメバチ（Vespa 属）の幼虫が分泌する唾液中に含まれる中枢性疲労等の回復のために投与できるアミノ酸組成物及びアミノ酸組成物溶液に関する。

10

## 発明の背景

本発明者らは従来からスズメバチの幼虫が分泌する唾液について研究し、その中に含まれるアミノ酸組成物の組成を明らかにするとともに、その用途について検討を重ねてきた。

- 15 その結果、前記唾液中に含まれる多数のアミノ酸組成物のうち、VAAMと命名したアミノ酸組成物が運動機能亢進作用を示すことを見出した（特許第 2518692 号）。この運動機能亢進作用には、筋力持続、滋養強壮、栄養補給、疲労回復等が含まれる。

- 20 生理活性アミンの 1 種であるセロトニンは、脳、松果体、血小板、腸等のエンテロクロマフィン細胞に多く含まれ、特に脳の機能を司る上で重要な働きをしている。脳内のセロトニン濃度は、脳の機能に密接な関わりを持ち、特に高い濃度では疲労感や催眠誘導などを誘発し、又依存症などではドーパミンなど他の脳内アミンとの相互作用によって極端に低下することも知られている。勿論、感情や身体のコントロールに強い働きを示している。

- 25 ヒトの運動時の脳内セロトニンは、運動に伴う血中トリプトファンの増加に伴

い、増えることが示唆されている。これは運動に伴う疲労感の増加、眠気、倦怠感の誘発からも推測される。このような中枢性の疲労は筋肉疲労と共に、運動時のパフォーマンスの向上を妨げる要因と考えられる。

## 5 発明の開示

従って本発明はこのような中枢性疲労等を回復させ、中枢機能改善を達成し得るアミノ酸組成物又はアミノ酸溶液を提供することを目的とする。

本発明は、スレオニン、プロリン、グリシン、バリン、イソロイシン、ロイシン、チロシン、フェニルアラニン、リジン、アスパラギン酸、セリン、グルタミン酸、アラニン、メチオニン、トリプトファン、ヒスチジン及びアルギニンを含  
10 んで成ることを特徴とする中枢機能改善用アミノ酸組成物である。更に本発明には液相中でこれらの組成と実質的に同じ組成を有するアミノ酸組成物溶液、好ましくは水溶液も含まれる。前記組成物又は溶液中の各アミノ酸は、後述の通り特定の好ましい配合割合を有している。このアミノ酸組成物及びその溶液は天然由来で実質的に副作用がなく、他のアミノ酸組成物と比較して、中枢性疲労の標  
15 あるセロトニン濃度の減少作用が高く、優れた中枢機能改善作用を有している。

このアミノ酸組成物から1又は2以上のアミノ酸を除去すると前述の中枢機能改善作用が現れ難くなるが、トリプトファンのみを除去したアミノ酸組成物又はアミノ酸溶液は例外で、前記アミノ酸組成物又は溶液より優れた中枢機能改善作用を有する。このアミノ酸組成物又は溶液も後述の通り特定の好ましい配合割合で各アミノ酸を含有することが望ましい。  
20

以下本発明を詳細に説明する。

前述した通りVAAMは複雑な作用メカニズムの運動機能亢進作用を有し、脂質代謝の亢進、肝機能の向上、腎機能の向上、体温上昇など多くの機能が集合して総合的な作用をする結果、運動機能が向上すると考えられる。  
25

このような観点からすると、運動機能の向上には中枢の機能向上も不可欠であることが示唆される。

一方脳内セロトニン中枢は中枢性疲労の原因であり、運動過多で見られる食欲不振、眠気、倦怠感及び疲労感等は、脳内セロトニン濃度が高くなることに原因すると

5 考えられている。

そこで運動時のVAAM中枢での作用をセロトニン量の変化をもとにして検討したところ、VAAMの一例である前述したアミノ酸組成物は中枢性疲労の回復に多大な寄与をすることが分かった。

つまり本発明者らは、中枢性疲労等が現われて血中のセロトニン濃度が上昇したアスリート等に、前述の特定組成のVAAMを投与することにより、前記セロトニン濃度が減少して疲労感が除去されることを見出し、本発明に到達したものである。

本発明に係る第1のアミノ酸組成物（以下第1発明という）は、必須成分として17種類のアミノ酸を含有し、各アミノ酸はそれぞれ特定の組成割合で含有されることが特に望ましい。つまりスレオニン2～15モル、プロリン4～30モル、グリシン7～20モル、バリン4～8モル、イソロイシン3～9モル、ロイシン2～12モル、チロシン1～9モル、フェニルアラニン0.5～5モル、リジン5～11モル、アスパラギン酸0.1～5モル、セリン0.1～5モル、グルタミン酸0.1～4モル、アラニン0.1～12モル、メチオニン0.1～5モル、トリプトファン0.1～5モル、ヒスチジン0.1～5モル及びアルギニン0.1～5モルの割合で含むことが望ましく、この他に前記以外のアミノ酸、水溶性ビタミン類、クエン酸等の酸類又は他の若干量の添加物を含んでも良い。

本発明に係る第2のアミノ酸組成物（以下第2発明という）は、必須成分として16種類のアミノ酸を特定の組成割合で含有し、第1発明のアミノ酸組成物からトリプトファンを除外した組成物であり、このトリプトファン非含有アミノ酸組

成物も第1発明と同等又はより以上の中枢機能改善作用を有する。なお各アミノ酸はL-アミノ酸であることが望ましい。

第1発明及び第2発明のアミノ酸組成物は、粉末状のままで摂取しても水に溶解し水溶液等として摂取しても良い。摂取方法も、経口投与、直腸投与、静脈注射、点滴等の一般的な投与経路を経て投与できる。

経口投与の場合には、組成物自体を投与する以外に、医薬上許される担体、賦形剤、希釈剤と共に混合し、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、トローチ剤等として用いても良い。但し固体散剤や錠剤では吸収に時間を要することがあるため、組成物自体の経口投与が望ましい。この場合には、適切な添加材、例えば塩化ナトリウムのような塩類、pH調節剤、キレート剤と共に前述した溶液として投与しても良い。注射剤として使用する場合には、適切な緩衝剤や等張剤等を添加し、滅菌蒸留水に溶解したものをいれれば良い。

摂取時期も特に制限されず、中枢疲労等が現れる前後の任意の時期に摂取でき、特に運動開始前に溶液の状態でのドリンク剤（例えば清涼飲料、粉末飲料、滋養強化又は栄養補給を目的とする医薬品としての飲料）として摂取することが好ましい。

本発明のアミノ酸組成物は低毒性であるため、その投与量は広範に設定でき、投与方法や使用目的に応じて、通常1回に0.5～5g、好ましくは1回に1～2g、1日に1～20g、好ましくは4～10gを投与する。溶液として投与又は摂取する場合には、0.5～10重量%程度の溶液として1回に10～1000ml、好ましくは1～4重量%として1回に100～400ml投与又は摂取する。

後述の実施例から明らかになるように、第1発明及び第2発明のアミノ酸組成物はセロトニン濃度を減少させて中枢性疲労の回復に対して顕著な作用を有し、更に該アミノ酸組成物は天然のアミノ酸に由来するため毒性が低く、極めて有効な中枢機能改善作用を有する。

本発明のアミノ酸組成物は前述の通り溶液、特に水溶液として使用することが望ましく、この場合には第1発明又は第2発明の組成物をそのまま水に溶解して溶液を調製しても、あるいは個々のアミノ酸を別個に水に溶解して溶液中で前述の組成を実現しても良い。

5

#### 図面の簡単な説明

図1は、実施例1、2及び比較例1、2において投与したVAAM、VAAM-TRP、CAAM及びDWとセロトニン濃度の関係を示すグラフである。

#### 10 発明を実施するための最良の形態

次に本発明に係るアミノ酸組成物の中樞機能改善試験に関する実施例及び比較例を記載するが、これらは本発明を限定するものではない。

##### [実施例1]

##### VAAMの調製

- 15 表1の実施例1の欄に示す17種類のアミノ酸を所定の組成で有する組成物(VAAM)を含む栄養液を、市販のアミノ酸を混合しかつ水に溶解して調製した。

##### 運動実験

- 5週令のd d y系雄マウス(SPF)を5匹1群とし、クリーンルームで12時間絶食後、1.8%VAAMを、37.5 $\mu$ l/g一体重の割合で経口投与後、30分静置  
20 し、各マウス群のうち5匹から採血し、脳を摘出した。残りの各マウスの尾に0.3gの錘を付けて、35℃のリバープールで30分間遊泳後、直ちに採血し、脳を摘出した。

##### 脳の摘出とサンプル調製

- 摘出した遊泳前及び遊泳後の脳は直ちに重量を測定し、液体窒素で凍結した。  
25 凍った脳に9倍量の6%PCA(過塩素酸)を加え、20 $\mu$ lのBHT(ジブチルヒ

ドロキシトルエン)を加え、ポリトロン・ホモゲナイザーでホモゲナイズ後、HITACHI高速遠心機で10,000rpm、10分間、4℃で遠心し、上清を2ml取り、凍結乾燥を行った。乾燥サンプルに0.1M酢酸緩衝液(pH4.5)を100 $\mu$ l入れ、完全に溶解した。

#### 5 セロトニンの分析

日立高速クロマトグラフィー(L-6200)を用い、280nmの吸収を日立吸光度モニター(L-4000UV-VIS)で測定し、島津製作所製のクロマトパッドで記録測定した。用いたカラムはODS-Silica(18c-5、4.6x250mm)で、移動層には10%メタノールと1ミリモルEDTA(エチレンジアミン四酢酸)を含んだ0.1モルの酢酸緩衝液(pH4.5)を用い、流速は1.0ml/cmとした。測定結果を図1のグラフに示した。

[比較例1及び2]

実施例1のVAAMの代わりに、表1に示すCAAM(比較例1)又は蒸留水(比較例2、DW)を使用し、実施例1と同一条件で、マウスに投与し、かつ実施例1と同一条件でセロトニン濃度を測定した。それらの結果を図1のグラフに示した。



[表 1]

アミノ酸（モ ル％）	実施 例	比較例	
		1	2
		VAAM	CAAM
Asp	0.2	7.5	—
Thr	7.2	2.5	—
Ser	2.5	8.0	—
Glu	3.2	19.6	—
Pro	18.0	8.5	—
Gly	19.1	4.5	—
Ala	6.0	4.5	—
Val	5.9	5.5	—
Cys	—	0.4	—
Met	0.5	2.5	—
Ile	4.5	5.5	—
Leu	6.2	8.5	—
Tyr	6.0	5.0	—
Phe	3.8	4.0	—
Lys	8.6	7.0	—
Trp	2.2	1.0	—
His	2.6	2.5	—
Arg	3.5	3.0	—

#### 実施例 1 及び比較例 1～2 に関する考察

- 測定された遊泳前のセロトニン濃度は実施例 1 の VAAM 投与群が最も高く、
- 5 比較例 1 の CAAM 投与群ではより低くなり、比較例 2 の DW 投与群が最も低かった (図 1 参照、グラフ中、5-HT はセロトニンを意味する)。

測定された遊泳後のセロトニン濃度は比較例 1 の CAAM 投与群が最も高く、次いで比較例 2 の DW 投与群が高く、実施例 1 の VAAM 投与群では最も低くなった (図 1 参照)。

- 10 遊泳前後のセロトニン濃度を比較すると、実施例 1 の VAAM 投与群が濃度低下が最も大きく、比較例 1 の CAAM 投与群ではより低くなり、比較例 2 の DW 投与群では逆にセロトニン濃度が上昇した。

脳内のセロトニンは血中のトリプトファン濃度に比例するといわれ、図1のグラフでも遊泳前のセロトニン濃度は、最大になっている。VAAM中のトリプトファン含量はCAAM中のトリプトファン含量の2倍以上多いにも拘らず、VAAM投与群の遊泳後の脳内セロトニン濃度はCAAM投与群の濃度より低かった。

- 5      これらの結果は、VAAM投与群が脳に対して特別な作用を持つことを強く示唆している。

前記実施態様は例示のために記載したもので、本発明は前記実施態様に限定されるべきではなく、種々の修正や変形が、本発明の範囲から逸脱することなく当

- 10   業者により行われる。

## 請求の範囲

1. スレオニン、プロリン、グリシン、バリン、イソロイシン、ロイシン、チロシン、フェニルアラニン、リジン、アスパラギン酸、セリン、グルタミン酸、  
5 アラニン、メチオニン、トリプトファン、ヒスチジン及びアルギニンを含んで成ることを特徴とする中枢機能改善用アミノ酸組成物又はアミノ酸溶液。
2. 各アミノ酸を、スレオニン2～15モル、プロリン4～30モル、グリシン7  
10 ～20モル、バリン4～8モル、イソロイシン3～9モル、ロイシン2～12モル、  
チロシン1～9モル、フェニルアラニン0.5～5モル、リジン5～11モル、アス  
パラギン酸0.1～5モル、セリン0.1～5モル、グルタミン酸0.1～4モル、アラ  
ニン0.1～12モル、メチオニン0.1～5モル、トリプトファン0.1～5モル、ヒス  
チジン0.1～5モル及びアルギニン0.1～5モルの割合で含んで成る請求項1に記載  
15 の中枢機能改善用アミノ酸組成物又はアミノ酸溶液。
3. スレオニン、プロリン、グリシン、バリン、イソロイシン、ロイシン、チ  
ロシン、フェニルアラニン、リジン、アスパラギン酸、セリン、グルタミン酸、  
アラニン、メチオニン、ヒスチジン及びアルギニンを含んで成ることを特徴とす  
20 るトリプトファン非含有中枢機能改善用アミノ酸組成物又はアミノ酸溶液。
4. 各アミノ酸を、スレオニン2～15モル、プロリン4～30モル、グリシン7  
～20モル、バリン4～8モル、イソロイシン3～9モル、ロイシン2～12モル、  
チロシン1～9モル、フェニルアラニン0.5～5モル、リジン5～11モル、アス  
パラギン酸0.1～5モル、セリン0.1～5モル、グルタミン酸0.1～4モル、アラ  
25 ニン0.1～12モル、メチオニン0.1～5モル、ヒスチジン0.1～5モル及びアルギ

ニン0.1～5モルの割合で含んで成る請求項3に記載のトリプトファン非含有中枢  
機能改善用アミノ酸組成物又はアミノ酸溶液。

10/529753

1/1

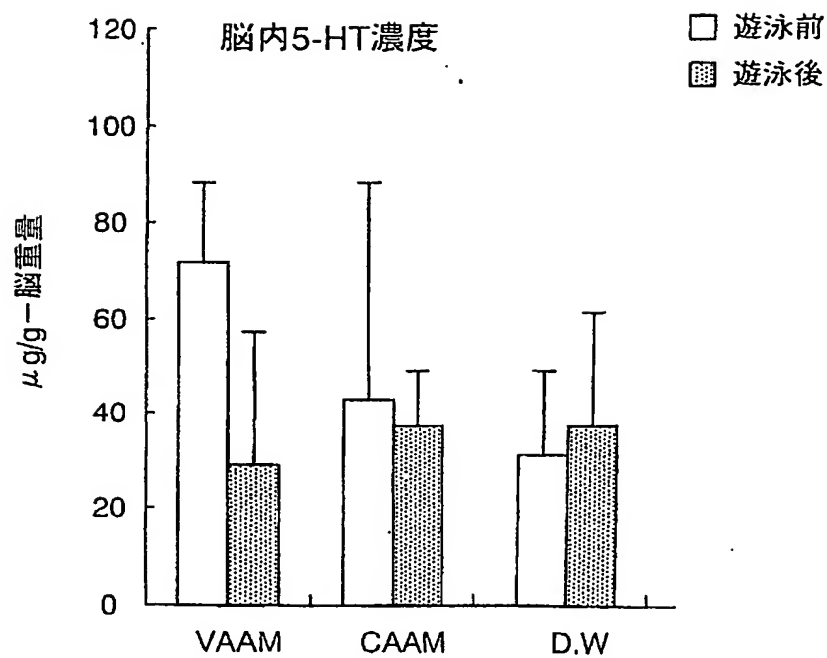


Fig. 1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12532

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/198, 31/401, 31/405, 31/4172, A61P25/28, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/198, 31/401, 31/405, 31/4172, A61P25/28, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 06-336432 A (The Institute of Physical and Chemical Research), 06 December, 1994 (06.12.94), Pages 1 to 3 (Family: none)	1, 2 3, 4
X Y	JP 03-128318 A (The Institute of Physical and Chemical Research), 31 May, 1991 (31.05.91), Page 1 (Family: none)	1, 2 3, 4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
03 December, 2003 (03.12.03)Date of mailing of the international search report  
16 December, 2003 (16.12.03)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12532

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 97/25060 A1 (The Institute of Physical and Chemical Research), 17 July, 1997 (17.07.97), Pages 16 to 19 & CA 2242646 A & JP 09-249556 A & EP 873754 A1 & US 6224861 B1	1,2 3,4
Y	WO 02/034257 A1 (YAMAMOTO, T.), 02 May, 2002 (02.05.02), Pages 10, 11 & AU 2001096014 A5	1-4
Y	YAMAMOTO, T., "Diminished central fatigue by inhibition of the L-system transporter for the uptake of tryptophan", Brain Research Bulletin, (2000), Vol.52, No.1, pages 35 to 38	1-4
Y	JP 54-145219 A (Massachusetts Institute of Technology), 13 November, 1979 (13.11.79), Pages 1, 4 & WO 83/00285 A1 & JP 58-501118 A & EP 83338 A1 & US 4435424 A & US 4927853 A & US 4296119 A & CA 1140858 A1 & CA 1140859 A1 & US 4224343 A & EP 5058 A2 & EP 5333 A1	1-4
Y	WO 88/04926 A1 (NASTECH PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 14 July, 1988 (14.07.88), Pages 3, 12 & EP 296227 A1 & JP 01-501708 A	1-4
Y	EP 144051 A2 (BOEHRINGER BIOCHEMIA ROBIN S.P.A.), 12 June, 1985 (12.06.85), Pages 3, 4, 18, 19 & US 4638013 A & CA 1243610 A1 & JP 60-202814 A	1-4
P, Y	WO 02/076445 A1 (AJINOMOTO CO., INC.), 03 October, 2002 (03.10.02), (Family: none)	1-4

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP03/12532

The cases "containing no tryptophan" as set forth in claims 3 and 4 are not specifically supported by the description.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/198, 31/401, 31/405, 31/4172,  
A61P25/28, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/198, 31/401, 31/405, 31/4172,  
A61P25/28, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	JP 06-336432 A (理化学研究所) 1994.12.06 第1-3頁 (ファミリーなし)	1, 2 3, 4
X Y	JP 03-128318 A (理化学研究所) 1991.05.31 第1頁 (ファミリーなし)	1, 2 3, 4
X Y	WO 97/25060 A1 (理化学研究所) 1997.07.17 第16-19頁 & CA 2242646 A & JP 09-249556 A & EP 873754 A1 & US 6224861 B1	1, 2 3, 4

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリ

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であつて出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であつて、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であつて、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03.12.03

国際調査報告の発送日

16.12.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安藤 倫世

4P

9837

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 02/034257 A1 (YAMAMOTO, T.) 2002. 05. 02 第10, 11頁 & AU 2001096014 A5	1-4
Y	YAMAMOTO, T., "Diminished central fatigue by inhibition of the L-system transporter for the uptake of tryptophan" Brain Research Bulletin, (2000), VOL. 52, NO. 1, pp. 35-38	1-4
Y	JP 54-145219 A (マサチューセッツ・インスティテュート・オブ・テクノロジー) 1979. 11. 13 第1, 4頁 & WO 83/00285 A1 & JP 58-501118 A & EP 83338 A1 & US 4435424 A & US 4927853 A & US 4296119 A & CA 1140858 A1 & CA 1140859 A1 & US 4224343 A & EP 5058 A2 & EP 5333 A1	1-4
Y	WO 88/04926 A1 (NASTECH PHARMACEUTICAL CO., INC.) 1988. 07. 14 第3, 12頁 & EP 296227 A1 & JP 01-501708 A	1-4
Y	EP 144051 A2 (BOEHRINGER BIOCHEMIA ROBIN S.P.A.) 1985. 06. 12 第3, 4, 18, 19頁 & US 4638013 A & CA 1243610 A1 & JP 60-202814 A	1-4
P, Y	WO 02/076445 A1 (AJINOMOTO CO., INC.) 2002. 10. 03 (ファミリーなし)	1-4

請求項 3 及び 4 に記載された「トリプトファン非含有」である場合について、明細書に具体的な裏付けがない。